Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.
(Direktor: Professor Henke.)

Leukämische Magentumoren.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin und Chirurgie

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Martha Perl
Medizinalpraktikantin.

BRESLAU 1925.

Druck: Graphische Kunstanstalten, Breslau, Königsplatz 3a.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.
Berichterstatter: Professor Dr. Henke.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen guten Eltern!

Bei der Häufigkeit leukämisch infiltrativer Prozesse in allen Teilen des gesamten Verdauungstractus muß es auffallen, daß stärkere Beteiligung des Magens selbst, vor allem in Form tumorartiger Infiltrationen und Ulcerationen relativ selten sind. Der kleine Versuch einer Statistik wurde an 27 Fällen, die in der Literatur aufgeführt sind, vorgenommen: obwohl jedes Mal der Digestionstrakt stark betroffen war, ergab sich nur 13 mal eine erhebliche Veränderung des Magens, teils knötchenartig, teils in Plaques und polypöser Wucherung. Unter den 27 Fällen befanden sich 12 acute, und zwei subacute Leukämien: letztere beiden zeigten geringe Schleimhautschwellungen (Friedreich) und „lymphomatöse Buckel und Höcker" (Troje). Unter den 12 anderen Berichten befanden sich zwei über „multiple Lymphome" (Hirschfeld) und Knötchendurchsetzung (Benda). Wenn man bedenkt, daß diese Mitteilungen aus der Literatur eines Zeitraumes von 35 Jahren stammen — seit der ersten größeren Zusammenfassung über acute Leukämie von Ebstein — so scheint es gerechtfertigt über einen Fall zu berichten, der mit der klinischen Diagnose acute Myeloblastenleukämie am 13. 10. 23 zur Sektion kam und ein so merkwürdiges Bild des Magens zeigte, daß eine genauere Untersuchung lohnend schien.

Es werden hier Krankengeschichte und Sektionsprotokoll angeführt und von ihnen aus wird die Besprechung vorgenommen, die sich hauptsächlich mit der histologischen Untersuchung und ihrer Auswertung befassen, sowie Stellung zu den verschiedenen aetiologischen Fragen nehmen soll.

Krankengeschichte
aus der Medizinischen Klinik Breslau
(Direktor: Geheimrat Minkowski).

Herrmann Bäcker, Rentmeister, 48 Jahre.

Diagnose: acute Leukämie.

Verlauf: Aufnahme 9. 10. 23.

Familienanamnese o. B. Auch Kindheits- und sonstige Anamnese. Seit Beginn des Jahres klagt Patient über Ischiasschmerzen, macht eine Sommerkur in Landeck durch, kehrt gebessert heim. Kurz nach der Rückkehr, 14 Tage vor Einlieferung in die Klinik, Auftreten roter Punkte am ganzen Körper; zugleich stellt sich Fieber ein, Abgeschlagenheit und große Schwäche, häufig fast unstillbares Nasenbluten. Der aufgesuchte Arzt überweist den Patienten in die Klinik als Morbus Werlhofii.

Status: Mittelgroßer Mann von gutem Ernährungszustand, macht einen schwerkranken Eindruck. Petechien, zahllos auf der ganzen Körperoberfläche verstreut, starke Nasenblutung.

Mund, Rachen, Halsorgane o. B.

Pupillen reagieren.

Herz, Lungen o. B.

Leib stark aufgetrieben, nirgends Resistenz, kein Druckschmerz, Milz nicht fühlbar. Auch perkutorisch nicht vergrößert.

Reflexe prompt.

Urin: sehr viel Blut, Albumen +, Zylinder —. Mikroskopisch zahlreiche Erythro- und Leukocyten.

Rumpel — Leed ++. Klopfversuch + +. Im Stuhl reichlich Blut.

Blutbild: Hgl. 50 Proz., Erythrocyten 3 220 000, Leukocyten 16 500, Thrombocyten 22 000.

Myeloblasten 30 Proz., Promyelocyten 3 Proz., Myelocyten 20 Proz., eosinophile Myelocyten 1 Proz., Metamyelocyten 29 Proz., Neutrophile 6 Proz., Mono 5 Proz., Lymphocyten 6 Proz., Einige Normoblasten und Gumprecht'sche Schatten

9. 12. 10. Zustand verschlechtert sich; Dyspnoe, starke Unruhe, Durstgefühl, Nasenbluten. Foetor ex ore. Fieber zwischen 38—39°. Leukocyten zuletzt 19 500.

13. 10. Exitus letalis 3 Uhr morgens.

Sektionsprotokoll
aus dem Patholog. Institut der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Henke).

Leiche eines kräftig gebauten Mannes in gutem Ernährungszustand mit allen Zeichen des Todes.

Haut weist auf der ganzen Körperoberfläche stecknadelkopf- bis linsengroße Petechien auf. Die Farbe wechselt zwischen rot, bläulich, bräunlich.

Zwerchfellstand 5. Interkostalraum.

Nach Entnahme des Brustbeines sinken die Lungen wenig zurück.

Herz entspricht in der Größe der Faust der Leiche. In dem Herzbeutel die übliche Menge klarer Flüssigkeit, auf dem viszeralen Blatt finden sich zahlreiche punktförmige bis zehnpfennigstückgroße Blutungen. Muskulatur und Klappen o. B.

In der Aorta ascendens einige gelbliche Einlagerungen.

Die Lungen sind beiderseits gleichmäßig lufthaltig, in der linken Spitze ein harter, weißlicher eingezogener erbsengroßer Herd. Die mittleren und größeren Bronchien sind gerötet Lungenoberfläche o. B.

Halsorgane o. B.

Gehirnsektion nicht gestattet.

Milz mittelgroß, derb auf dem Schnitt von hellroter Farbe. Leber groß, auf der Oberfläche und im Schnitt fallen kleine gelblich-weiße, dicht aneinnander gereihte Partien auf, sonst hellgelbe Farbe.

Duodenum, Pankreas o. B.

Die linke Niere ist in ein derbes, markiges, weißliches Gewebe eingebettet, in dem sich ebenfalls zahlreiche Blutungen finden. Auf der Nierenoberfläche sowie im Schnitt reichliche erhabene Einlagerungen, die zum Teil zentral blutig durchsetzt sind. Die rechte Niere zeigt das gleiche Bild wie links, nur fehlt die Infiltration der Nierenkapsel.

Nebennieren o. B.

Die Mesenterialdrüsen sind zu einem etwa kindskopfgroßen, tumorartigen, derben, weißlichen, fettdurchwachsenen Gebilde verbacken, in dem sich besonders um die großen Gefäße herum zahlreiche Blutungen finden.

Im Darm finden sich massenhaft, Dünn- und Dickdarm gleichmäßig betreffend, Blutungen. Ebenso finden sich solche zahlreich auf dem parietalen Peritonealblatt.

Im Magen finden sich diffuse reichliche graurote Infiltrate, die besonders an der kleinen Kurvatur gelegen sind. Stellenweise sind sie ringförmig angeordnet und weisen dann einen wallartig erhabenen Rand auf, der eine flachere glatte Delle umgibt, die ab und zu auch Erosionen zeigt. Neben diesen ulcusartigen Gebilden, die einen Durchmesser von 1—3 cm und eine Höhe von ½ bis 1 cm zeigen, finden sich auf der Höhe der anderen Infiltrationen auch größere oder kleinere Blutungen.

Von den kleinen wallartigen Tumoren wurde einer zur histologischen Bearbeitung herausgeschnitten. Er stammte aus dem Kardiagebiet an der großen Kurvatur und wurde zuerst in Gefrierschnitten zur Oxydasereaktion verwendet, die in der Klinik leider am frischen Blutpräparat nicht ausgeführt worden war und die am Leichenmaterial negativ ausfiel. Es schien damit die Anwesenheit myeloischer Elemente im Infiltrat ausgeschlossen, doch wurde noch eine Giemsafärbung zur näheren Bestimmung der infiltrierenden Elemente gemacht. Daneben sollte eine Pappenheim-Färbung zur Ausscheidung von Plasmazellen dienen. Haematoxylin-, Eosin- und Giesonpräparate zur Übersicht der strukturellen Verhältnisse:

Das Lupenbild zeigt zum Teil ganz intakte Magenschleimhaut mit Drüsenstruktur und Oberflächenepithel und ganz dünn gesäten kleinzelligen Infiltraten, die sich interglandulär ausbreiten. Allmählich erfährt dann, dem makroskopischen Bilde des Magens mit den wallartigen Tumoren entsprechend, die Schleimhaut eine Aufwulstung, verweilt eine geraume Strecke in ihr, eine geringe aber deutlich erkennbare zentrale Delle ausbildend und flacht sich dann wieder ab, um in die vorher beschriebene Magenschleimhaut überzugehen.

Die Zusammensetzung dieser wulstigen Tumoren entspricht nun nicht etwa gewucherter Mucosa der Umgebung, sondern hauptsächlich jenen Elementen, die dort die geringen Infiltrationen bilden: der Tumor ist eine massenhafte Anhäufung größerer und kleinerer gleichartiger Rundzellen, in denen Überreste von Drüsen in verschiedenster Größe und Form sowie Drüsenepithelien als bunt verstreute Inselchen auftauchen. Dicht und breitbasig der Muscularis mucosae aufsitzend, die selber fast völlig intakt, nur ganz vereinzelt von zelligen Elementen durchsetzt ist, ballen die Rundzellen sich stellenweise so dicht zusammen.

daß sie zentral zum Zerfall neigen und nekroseähnliche Bilder zeigen. Von dieser dichten Basis am Grunde der Mucosa steigen die Infiltrationen aufwärts mehr oder weniger dicht, mehr oder weniger von erhaltenem Drüsengewebe durchsetzt, um sich dann unterhalb des merkwürdig freigelassenen Oberflächenepithelsaums einmal dichter anzustauen. Nur ganz vereinzelt erreichen die infiltrierenden Zellen innerhalb der zentralen Eindellung des Tumors die oberflächlichste Zellage, um sie hier und da ganz selten auch zu durchbrechen, fast immer unter Arrosion kleinster benachbarter Gefäße.

Die Submucosa verhält sich entsprechend der Lokalisationen der Tumoren so, daß sie unterhalb der intakten Schleimhaut selbst auch ein ganz normales Aussehen hat, dann aber mit dem Wachsen der Infiltrationsmasse in der Mucosa selber auch ein steigend verändertes Bild zeigt und zwar in der Weise, daß in umgekehrter Richtung — wie ein Spiegelbild zur Mucosa — von der Muscularis mucosae aus, wo die Zellinfiltrationen breit und massig ansetzen sich dieselben in die Submucosa hinein verteilen. Die Muscularis ventriculi setzt ihrem Fortschreiten eine deutliche Grenze. Nur wenige Zellzüge reichen noch bis zu ihr heran und sie selbst bleibt ganz unangetastet bis auf geringe Zellansammlungen in den Bindegewebssepten um die Gefäße herum und in den Lymphspalten (van Gieson), wo sich riesenzellartige Gebilde und Zellen von deutlich endothelialer Formation finden.

Die Gefäße der Submucosa verhalten sich in Bezug auf die allgemein vorhandenen adventitiellen Zellanhäufungen quantitativ verschieden, so daß die größeren Venen weit mehr Infiltrierung aufweisen, die zum Teil sogar alle Gefäßwandschichten durchsetzt. Die Adventitia der kleinen Gefäße dagegen ist zum Teil so stark mit zelligen Elementen angefüllt, und andererseits sind sie in die umgebenden Tumormassen so fest eingebacken, daß von ihrer Wandung oft garnichts zu sehen ist, sondern nur das blutkörperchengefüllte Lumen, in dem endothelartige Zellen sich unter die Erythrocyten mischen.

Neben diesen so beschriebenen Tumoren zeigen sich gewöhnlich in engster Nachbarschaft kleinere, die ohne Mitbeteiligung der Submucosa ihre stärkste Infiltration an ihrer peripheren Begrenzung aufweisen, von wo aus die Zellen sich dann nach der Oberfläche der Mucosa zu ausbreiten, in

dem sie Grund und Mitte der Drüsenschläuche verhältnismäßig unversehrt lassen, während sie das Oberflächenepithel viel mehr zerstören.

Die Zellenuntersuchung vermittels der Giemsafärbung ergibt einwandfrei kleine und große Lymphocyten mit ziemlich großem oftmals blasigen Kern und schmalem Protoplasmasaum, die beide in der Tingierung von hellerem zu dunklerem Blau wechseln. Fast immer sind die Kerne ganz homogen, nur ab und zu läßt sich schwache Chromatinzeichnung erkennen. Dagegen finden sich vereinzelt aber relativ häufig Zellen mit eosinophil granuliertem Protoplasmaleib. Eine einzige Stelle zeigt eine kleine Anzahl größerer Zellen, deren Kern von basophil getüpfeltem Protoplasma umgeben ist — wahrscheinlich handelt es sich um Mastzellen.

Die Methylgrünpyroninfärbung zeigt ganz vereinzelte Plasmazellen.

Zum Vergleich für die eben beschriebenen histologischen Verhältnisse wurde in der gleichen Weise die umgebende Schleimhaut und die Randpartie eines isolierten leukämischen Magentumors untersucht, der sich in der Sammlung des pathologischen Institutes befand. Wie die vorher beschriebenen wallartigen Infiltrationen, zeigt dieser einzelne an der kleinen Kurvatur gelegene Tumor von 5 bis 6 cm Durchmesser eine ziemlich starke ringförmige Aufwulstung von ungefähr 1 bis 1½ cm Höhe. Sie umgibt mit teils überhängendem Rande eine etwas tiefer gelegene Mucosaschwellung, die wie ein Ulcusgrund anmutet, ohne allerdings makroskopisch sichtbare Erosionen oder Ulcerationen zu zeigen. Die Mucosa des ganzen übrigen Magens ist diffus brettartig aufgeschwellt.

Wie die Präparate zeigen, ist die Verbreitung der infiltrierenden Zellen hauptsächlich in der Mucosa gelegen und zwar von der Basis ausgehend, in dem sie entweder zum Epithel zu lockerer werden oder das ganze Mucosagewebe in eine dichte strukturlose Tumormasse verbacken. Die Epitheldecke wird an einzelnen Stellen durchbrochen, die Muscularis mucosae wird stellenweise respektiert, zum großen Teil geht sie aber ganz und gar zerstört im Tumorgewebe auf. In der Submucosa ist die Infiltration relativ gering. Wieder zeigt sich jedoch die Umgebung der Gefäße als der besondere Sitz der infiltrativen Zellen. In der Mucosa wird die Adventitiabeteiligung besonders deutlich, da die übrige

Gefäßwand scheinbar durch Wucherungsprozesse verbreitert, sich besonders scharf gegen die umgebenden Tumormassen abhebt. Auffallend ist ferner innerhalb der Gefäßlumina die Erscheinung bindegewebsartiger Zellen, die in die Erythrocytenmasse eingefügt, einmal sogar das Bild eines locker organisierten Thrombus vortäuschen. Der nähere Vergleich an verschiedenen Stellen läßt keinen Zweifel, daß es sich um Endothelien handelt, die durch irgend welche destruierende Prozesse aus ihrem normalen Zellgefüge herausgerissen scheinen. Es kann einmal sehr deutlich in der Endothelschicht eines Gefäßes das Abheben einer einzelnen Zelle und ihre Abwanderung ins Lumen beobachtet werden. Eine andere Stelle zeigt dagegen deutlich eine auflösende Wucherung der gesamten Gefäßwandung von Endothel bis Adventitia, sodaß endotheliale Zellen sich auch in der Umgebung des Gefäßes finden; noch an einer anderen Stelle ist dieser auflösende Wucherungsprozeß scheinbar so weit fortgeschritten, daß nur noch eine ganz dünne Elasticaschicht das Lumen von der Infiltrationsmasse trennt.

In der Submucosa wie auch in den Bindegewebssepten der Muscularis ventriculi finden sich aufgelockerte strangartig angeordnete bindegewebige Elemente, riesenzellartige Gebilde in sich schließend. Wahrscheinlich handelt es sich um gewucherte Lymphgefäße, deren Einzelbestandteile nur noch in losem Zusammenhange beieinander liegen und teilweise sich in Riesenzellen umwandeln. Zudem zeigt sich an einer Stelle der Mucularis ventriculi mit ihrer ganz geringen Zelleinwanderung in der Umgebung eines größeren Gefäßes eine deutliche Infiltration, die die Serosa ein wenig vorbuckelt und eine Zeitlang unter ihr fortkriecht. Ein klarer Zusammenhang mit der Mucosa oder Submucosainfiltration ist nicht zu erkennen.

Das Giemsapräparat zeigt in der Hauptsache kleine und große Lymphocyten, letztere mit ziemlich reichlicher Kernstruktur, die ab und zu als Teilungsfigur, Diaster- und Radspeichen zu erkennen ist. Eosinophile Zellen sind ganz vereinzelt, dagegen zeigten sich in der Pappenheimfärbung einige Anhäufungen von Plasmazellen.

Die Oxydasereaktion war negativ.

Werden die histologischen Befunde der beiden äußerlich so ähnlichen Tumoren verglichen, so ist auch die Ähnlichkeit der Bilder sehr deutlich. Auch die aus der Literatur

herangezogenen Vergleichsfälle geben für Lagerung und Ausbreitung der leukämischen Prozesse fast immer dieses gleiche typische Aussehen unterschiedslos auch für myeloische oder lymphatische Leukämie. Nur sind im allgemeinen hauptsächlich chronische Fälle beschrieben und die Quantität der Affektionen in Mucosa oder Submucosa wechselt.

Aus unseren Beobachtungen ist einzig das Vordringen des Infiltrates bis in das Gebiet der Serosa keine allgemein gültige Tatsache, sie ist nur ein einziges Mal und zwar bei dem ersten beschriebenen Fall von Leukämie überhaupt (Virchow) verzeichnet und wird im allgemeinen sogar als Differentialdiagnostikum angeführt: es soll nämlich dieser Vorgang der bösartigen Lymphosarkomatose oder Lymphogranulomatose vorbehalten sein, könnte aber vielleicht gerade als bösartiges Zeichen auch gut zu dem foudroyanten Verlauf der acuten Leukämie passen. Uns ist diese Erscheinung deshalb hauptsächlich bemerkenswert, weil auch sie scheinbar an die Anwesenheit eines Gefäßes gebunden ist und weil bei allen Verschiedenheiten der Berichte die Beteiligung der Adventitia immer einheitlich angegeben wird.

Auch über die Proliferation der präexistenten Solitärfollikel des Magens als Hauptbestandteil der entstehenden Tumoren herrscht eine übereinstimmende Ansicht, der auch unsere Präparate mit der spiegelbildartige Ausbreitung um die Muscularis mucosae herum recht zu geben scheint, — ist ja doch die Schleimhautmuskelgeschichte die Basis für die einzel verstreuten Drüsen (Rauber-Kopsch, Stöhr). Nur Friedreich schließt sich dieser Meinung nicht an, sondern nach Beobachtung der auch bei uns beschriebenen Lymphgefäßwucherungen mit den in ihnen enthaltenen Riesenzellen stellt er die Hypothese auf, daß bindegewebige Elemente als Mutterzellen für die größeren Rundzellen sowie für die Riesenzellen in Betracht kämen, eine Hypothese, die in konkreterer und etwas erweiterten Form wohl für eine Beteiligung des reticulo-endothelialen Systems ausgelegt werden kann, das ja von verschiedenen Seiten bis in die neueste Zeit für die Bildung großer mononucleärer Zellen verantwortlich gemacht wird, die ihrerseits den Typus der sogen. Monocytenleukämie schaffen können (Ribbert, Fraenkel, Benda, Aschoff, Schilling). Auf eine gleichzeitige Reizung des histiogenen und haematopoetischen

Apparates weist auch Pappenheim hin, wenn er eine Differenzierung der lymphocytären Elemente gegen die Plasmazellen für geboten hält. Unsere Bilder sind eine Bekräftigung seiner Behauptung, daß die Lymphome zum Teil mit Plasmazellen durchsetzt sind.

Die genaue Betrachtung der einzelnen Zellen des Tumorgewebes läßt in den beschriebenen beiden Fällen unschwer den gleichen lymphatischen Typus erkennen, nur daß im Vergleichsfall die Elemente mit ihren deutlichen Kernteilungsfiguren weit mehr noch den Stempel der Unreife an sich haben als im Hauptfall. Wenn man nun nicht jenen Autoren recht geben will, die die Leukämie als selbständig proliferierende Blutplasmakrankheit sozusagen als Ca. des Blutes auffassen (Biesadecki, Loewit, Kottmann) und derartige Tumoren als Stauungs- und Ausschwemmungsansammlungen, so läßt der Umstand der unreifen Zellgebilde die generalisierten Infiltrationen als krankhaft überstürzte Hyperplasie des in loco praeformierten Lymphgewebes erscheinen (Fraenkel), Nur das beidermalige Auftreten der eosinophilen Zellen scheint wieder mehr für Ausschwemmung myelogener Elemente zu sprechen, die im übrigen weder in dieser noch in anderer Gestalt jemals bei Magen-Darmaffektionen beschrieben sind.

Solange das Krankheitsbild der Leukämie, das durch Virchow zum ersten Mal aufgestellt worden ist, feststeht, so lange werden die organoiden Veränderungen dabei auf Hyperplasie praeexistenten lymphatischen Gewebes zurückgeführt und zwar in der Weise, daß von dem Primärherd in Milz oder Lymphdrüsen ein Reiz auf den gesamten lymphoiden Apparat ausgeübt wird und ihn zur Proliferation zwingt. Auch die Einführung des Begriffes der myeloischen Leukämie durch Neumann hat an dieser Ansicht über die Ausbreitung der Krankheit nichts geändert, nur daß die Primäraffektion ins Knochenmark verlegt wurde und die Umwandlung einzelner Organe wie Milz und Leber myeloid sein sollte. Es spielt bei dieser Vorstellung der Verbreitung im Körper die hypothetische Annahme eines durch die specifischen Blutzellen übertragenen erst an Ort und Stelle wirkenden Kontagiums eine Rolle, das entweder in präformiertem Gewebe eine hyperplastische oder in davon freien Organen eine metaplastische Neubildung hervorrufen soll.

Wenn man recht bedenkt, ist in dieser Ansicht schon alles angelegt, was den heutigen Standpunkt der System-

erkrankung, der auf Ehrlich zurückgeht, charakterisiert. Nur der Primärherd fehlt und es besteht die Anschauung, daß eine unbekannte Noxe, — vielleicht ein „Kontagium" — das gesamte haematopoetische System zur Reaktion bringe — entweder den lymphatischen oder myeloischen Apparat oder beide zugleich.

Auf diese Weise wird das Blutbild, das die Leukämie doch am schärfsten charakterisiert, secundär von den Organveränderungen abhängig gemacht, nicht umgekehrt die Organveränderungen erst als Folge der von einem ersten Herde angeschwemmten Zellelemente angesehen. Der Begriff der Systemerkrankung faßt auch entdifferenzierte Zellen als haematopoetisch auf, sodaß sich dadurch das häufige Befallensein aller, auch der nicht haematopoetischen Organe leichter erklären läßt: eine gewisse Regel glaubt Brack in diese Erscheinung hineinbringen zu können, indem ihm bei myeloischer Leukämie mehr die blutkapillarreichen Organe betroffen scheinen, bei lymphatischer dagegen mehr die lymphknoten- und lymphgefäßreichen.

Einen neuen Typus der Organveränderung gibt Zypkin an, in dem er nach Erschöpfung aller leukopoetischen Kräfte von einer Embryonalisierung des Parenchyms von Milz und Leber spricht, die dann gänzlich entdifferenzierte Hyperplasien bildet.

Um noch einmal auf die Tatsache zurückzukommen, daß unsere beiden Fälle übereinstimmend adventitiell Zellanhäufungen aufweisen und daß derartige Befunde durch die ganze Literatur hindurch zu finden sind, so kommt dadurch der Ansicht Bracks, daß es sich bei der Leukämie um eine allgemeine Gefäßerkrankung handle, besondere Aufmerksamkeit zu: er sieht all die Infiltrationen der Gefäße und ihrer Umgebung als autochthone Bildungen an, nicht als Ausschwemmungen der alten Thorie. Dagegen scheint ihm vor allen Dingen auch das Verhalten der Lungenkapillaren zu sprechen, die niemals die innerhalb des Lumens sonst leicht zu erwartende embolische Zellanhäufungen aufweisen, selbst nicht, wenn die Lunge perivasculär oder peribronchial infiltrative Prozesse zeigt.

Die Forschung nach der Aetiologie hat sich übrigens häufig genug mit den Gefäßveränderungen beschäftigt. Als erster beschrieb Schepelern 1873 eine deutliche adventitielle Infiltration und Anfüllung der betreffenden Gefäße mit lymphoiden Elementen, woraus von ihm und den nach-

folgenden Autoren immer der Schluß auf Ausschwemmung gezogen wurde. Auch Neumann spricht in seinen ersten Arbeiten von einer besonderen Durchlässigkeit der Markgefäße und unter den Franzosen führt Kelsz die Erscheinung von Lymphocytenanhäufung im Verlaufe von Gefäßen auf eine „hémorrhagie blanche par diapédèse“ zurück, wofür Glinski auch das Antreffen einzelner Zellen innerhalb der verschiedenen Gefäßwandschichten zu sprechen scheint — er sieht diese Zellen als im „Wanderungszustand“ betroffen an.

Benda ist dann der erste, der 1897 den umgekehrten Weg für wahrscheinlicher hält und glaubt, daß die rings umher proliferierenden Zellen in das Gefäß hineinwuchern und dort weiter geleitet werden, nicht ohne daß von dem Gefäßinhalt zugleich auf demselben Wege in umgekehrter Richtung rote Blutkörperchen auswandern, sodaß an diesen Stellen Blutungen entstehen. Er weist damit schon auf eine Erklärung der haemorrhagischen Diathese hin.

Im selben Sinne beschreibt Müller eine Erweiterung von Leberkapillaren mit starker Anfüllung durch mitotische Markzellen, die seines Erachtens auf einen embryonalen Rückschlag der Leberfunktion mit wieder aufgenommener Leukopoese zurückzuleiten sind (vergleiche Zypkin). Zugleich finden sich deutliche Endothelwucherungen, eine Erscheinung, die besonders auch von all den Autoren erwähnt wird, die das reticulo-endotheliale System am Zustandekommen des leukämischen Blutbildes mitbeteiligt sein lassen, und die vor allem deshalb näher betrachtet wird, weil ja auch die beiden untersuchten Bilder ähnliche Vorgänge zeigen. Daß sie bei uns im Magen zur Beobachtung kamen, der mit der Leukopoese niemals etwas zu tun hat, mag den Schluß zulassen, daß diese Endothelwucherung wirklich im ganzen Körper ausnahmslos zu treffen sei.

Daß dies ein absolut denkbarer Vorgang wäre, zeigt dieselbe Fragestellung über die Herkunft der im strömenden Blut auffindbaren Endothelzellen bei Endokarditis lenta. In jüngsten Untersuchungen stellt sich Bittorf, der zuerst den Befund der sogenannten „Endotheliosis“ erhob, auf den Standpunkt, daß bei chronischen Reizen und Infektionen das gesamte Endothelsystem des Körpers reagieren könne; er stützt sich mit seiner Ansicht auf die von Minkowski und Schultze, die bei Besprechung der heamorrhagischen Diathese sich dahin äußern, daß ein und dieselbe Schädigung

koordinierte Folgen auf das Blutbild (d. h. Knochenmark und Gefäßsystem) haben können. Damit wäre dann neben der Endotheliosis auch die bei Endokarditis lenta bestehende Leukopenie oder Leukocytose erklärt. Vielleicht lassen sich die auftretenden Endothelien sogar mit der Knochenmarkschädigung so in Zusammhang bringen, daß sie etwa vikarierend für die aus der Markfunktion stammenden weißen Blutkörperchen eintreten. (Siehe auch Rösners Endokarditistheorie). Dafür sprechen vielleicht auch die von Schilling beschriebenen endothelial monocytischen Elemente bei Endokarditis, und in neuesten Arbeiten halten Herzog und Chlopin bei den verschiedensten Entzündungen eine blutzellenliefernde Proliferation der Endothelien für erwiesen. Diese Überlegungen aber würden einen Ähnlichkeitsvergleich mit der Leukämie zulassen, bei der eben nur wahrscheinlich zu gleicher Zeit der leukopoetische Reiz auf alle nur verfügbaren Blutkörperchen bildende Gewebe ausgedehnt wird, sodaß Markschädigungen und periphere Ersatzleistungen nebeneinander hergehen, wie z. B. auch eine andere Mitteilung von Herzog (Über Leukämie) zu bekräftigen scheint, in der eine Milz mit Endothelien beschrieben wird, die teils phagocytäre Eigenschaften aufweisen, teils aber auch in Myelocyten überzugehen scheinen.

Auch die Annahme eines infektiösen Reizes sowohl für die Endokarditis lenta wie für diese endothelialen Vorgänge, die vor allem für die haemorrhagische Diathese verantwortlich gemacht werden, lassen eine Gegenüberstellung besonders für die acute Leukämie zu, denn neben den verschiedenen aus einzelnen Leukämiefällen zufällig gezogenen Rückschlüssen auf die Aetiologie — Syphilis, Intermittens, Anaemie wurden abgegeben, — ist seit den ersten Versuchen einer Züchtung von Bakterien durch Klebs (1880) der Gedanke einer Infektion immer sehr lebhaft erörtert worden, und er wurde auf jede Weise zu stützen gesucht. Beweisende Ergebnisse liegen jedoch bis zum heutigen Tage nicht vor, trotzdem wird besonders für die acute Leukämie, die seit der Mitteilung von Obrastzows zwei viel besprochenen Fällen (1880) als wirklich kontagiös auszusehen schien, diese Aetiologie noch immer als die wahrscheinlichste angenommen.

Die Häufigkeit der Erkrankung des Verdauungstraktus ließ Hinterberger 1891 die Ansicht aussprechen, daß dieser die Eingangspforte für die infektiösen Urheber der

Allgemeinerkrankung sei. Er schuf eine Einteilung, nach der man unterscheiden sollte:

1) Fälle mit Darmaffektionen,
2) Fälle mit Stomatitis,
3) Fälle mit Stomatitis und Darmaffektionen.

Die generalisierte Lymphdrüsenschwellung führte er auf Zerfall von in jenen Körperabschnitten befindlichen Ulcerationen zurück.

Ein wenig reduziert gilt diese Meinung auch heute noch: ulcerös-gangränöse Stomatitis und Gingivitis wird allgemein als besonders kennzeichnend angesehen. Allgemeine Lymphdrüsenanschwellung wechselt in ihrem Vorkommen. Sternberg will sie sogar am liebsten als Kriterium gegen eine acute Form der Leukämie betrachten, bei der man in solchen Fällen sich mehr von dem Befund als von der Anamnese leiten lassen soll.

Quantität und Qualität der leukämisch ulcerativen Prozesse wechseln. Es können in einem einzigen Teile des Darmtraktus circumskript einzelne Tumoren auftreten, es können einzelne Abschnitte, wie Magen oder Dünndarm oder Kolon diffus befallen sein, oder das ganze System kann in seiner Gesamtausdehnung ergriffen sein. Die Art der Infiltrationen kann verschieden sein. Hoffmann (aus dem Hansemannschen Institut) glaubt sie am besten zu charakterisieren, wenn er sie in progressive, entzündliche und regressive einteilt. Diese Auffassung erscheint richtig, nur scheinen uns gerade die eingedellten Tumoren, die er im Übergangsstadium zur Heilung glaubt, zur Progredienz zu neigen und also auch nicht zu jenen inkonstanten vorübergehenden Infiltrationen zu gehören, die Sternberg einmal beschreibt. Nach unseren Bildern scheinen sie sich mehr nach Art der „Krebsnabelbildungen" durch Einsenkung der oberflächlicheren Zellschichten auf Grund regressiver Vorgänge in den tieferen Infiltrationsmassen auszudehnen.

Nach Askanazy gehören die ulcerativen Vorgänge als secundär zur haemorrhagischen Diathese, die ja ein besonders Charakteristikum der acuten Leukämie ist und durch die Annahme einer allgemeinen Gefäßschädigung hinreichend geklärt zu sein scheint (Trombopenie wird nirgends als kennzeichnend für das Krankheitsbild angeführt, obwohl ihr Bestehen doch wohl allgemein sehr wahrscheinlich ist und z. B. auch in dem zitierten Fall Becker vorhanden war.) Derselbe Verfasser — Askanazy — hat

nach Beobachtung eines Falles, der während der Gravidität erkrankte — auch hier fällt die Parallele zur Endokarditis auf, die bekanntlich in jener Zeit besonders oft zur Beobachtung kommt — den Vorgang einer Toxikose als Möglichkeit für die Ursache der Erkrankung angesehen. In verschiedenster Form ist der Gedanke auch von anderer Seite ausgesprochen worden, vor allem von der Überlegung ausgehend, daß der in seiner Funktion geschädigte Magendarmtraktus durch chemische Insuffizienz den Zustand einer die Allgemeinkrankheit begünstigenden oder bedingenden Autointoxikation schaffe (Vehsemeyer). Die Entstehung der primären, diesen Zustand herbeiführenden Magendarmaffektionen war durch diese Theorie, die übrigens experimentellen Nachprüfungen nicht standhielt, keineswegs geklärt; Infektionen anzunehmen schien wenig geeignet, weil ja andere chronische Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose und Lues gerade den Magen mit Granulationen auffallend verschonten.

Dagegen scheint die Theorie des Ulcus rotundum im Verein mit den Gefäßveränderungen leukämischer Natur hier weiter zu helfen; es wird wohl jetzt allgemein angenommen, daß auf Grund von petechialen Blutextravasaten oder von Zirkulationsstörungen — besonders im Gebiete der mechanisch stark beanspruchten Magenstraße — sich leicht Erosionen und Ulcerationen ausbilden. Will man diese Anschauung auf die Leukämie übertragen, so scheinen die vorher beschriebenen und in ihrer Wirkungsweise besprochenen Gefäßveränderungen durchaus dazu angetan, die Widerstandsfähigkeit der Mucosa soweit herabzusetzen, daß mechanische oder chemische Insulte bequem zur Ulcusbildung führen können. Zieht man z. B. für unsere Fälle noch in Erwägung, daß die Schädigungen hauptsächlich mehr an der kleinen Kurvatur, also der Magenstraße liegen, so rückt auch für die Primärentstehung der Magenaffektionen die Erklärung in den Bereich jener Gefäßschädigung.

Interessant wäre es, festzustellen, wie weit die Lymphosarkomatose und Lymphogranulomatose mit ihren relativ häufigen Magenaffektionen, die denen der Leukämie makro- und mikroskopisch vielfach ähneln, eine Beteiligung des Gefäßsystems aufweisen.

Um noch einmal zusammenzufassen, wäre für unseren Fall zu sagen, daß er klinisch mit seinem raschen Verlauf, seiner Stomatitis, Gingivitis und haemorrhagischen Diathese,

daß er bei der Sektion durch die petechialen Peri- und Epikardblutungen als acute Leukämie gekennzeichnet schien. Will man aber der Erscheinungen der ausgedehnten Magentumoren und der so erheblichen Lymphdrüsenschwellungen gerecht werden, (vergleiche die oben verzeichnete Ansicht Sternbergs) d. h. entweder annehmen, daß letztere eine Folgeerscheinung jener sei (Hinterberger) oder aber daß beide Prozesse unabhängig nebeneinander entstanden seien, so muß man doch an einen längeren Prozeß glauben, der nach längerer vorausgegangener Reizung des lymphatischen Systems schließlich auch das myeloische ergriff und so doch mehr den Typus einer gemischten mindestens subacuten Form der Leukämie zu entsprechen scheint. Die Beteiligung des Gefäßsystems läßt uns die Brackschе Ansicht der allgemeinen Adventitiawucherung annehmen, nur würden wir aufgrund unserer Bilder den Begriff noch dahin erweitern, daß es sich um einen endoperithelialen Prozeß handle, der neben der das Blutbild beeinflußenden und Infiltrationen bewirkenden Eigenproliferation eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäße schafft, sodaß stellenweise doch aus dem Mark stammende Zellen des Blutstromes (Eosinophile) auswandern können und zum Bestandteil der Infiltrate werden.

Für die Übermittlung des Materials, Anregung und Besprechungen habe ich Herrn Prof. Henke und Herrn Dr. Rösner herzlich zu danken, für die Erläuterungen der Giemsapräparate Herrn Dr. Hartmann von der Medizinischen Klinik.

Literaturverzeichnis.

1. **Askanazi,** V. A. (Virchows Archiv) 137.
2. „ Dt. med. Wo. 1895
3. **Benda,** Berl. kl. Wo. 1898. S. 228.
4. „ 15. Kongr. f. inn. Med. 1897.
5. **Biesadecki,** Wien. med. Jb. 1876.
6. **Bittorf,** Dt. Arch. f. kl. Med. 233.
7. **Bizzozero,** V. A. 99.
8. **Bloch und Hirschfeld,** Zs. f. kl. Med. 1900. 39.
9. **Boettcher,** Arch. f. Heilkd. 1870.
10. **Bockendahl,** V A. 84.
11. **Bollinger,** V. A. 59.
12. **Brack,** V. A. 248.
13. **Chlopin,** V. A. 252
14. **Dennig,** M. m. W. 1900. 38.
15. **Ebstein** Dt. Arch. f. kl. Med. 44. 1889.
16. „ Dt. med. Wo. 1894.
17. **Ehrlich u. Pinkus,** Die Anaemien Bd. 3.
18. **Ehrlich,** Charité Annalen 12. 1887.
19. **Englisch,** Virchow. Hirsch Jahresbr. 1877. II.
20. **Eberth,** V. A. 72. 1878.
21. **Fermi,** Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkd.. 1890. VI.
22. **Flemming,** Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 24.
23. **Fraenkel,** Dt. med. Wo. 1895. 39—45.
24. **Friedreich,** V. A. 12. 1857.
25. **Glinski,** V. A. 171.
26. **Grawitz,** Klin. Pathol. d. Blutes.
27. **Guttmann, Paul,** Berl. kl. Wo. 1891.
28. **Hansemann,** Verhandl. d. Berl. med. Ges. 1892.
29. **Herzog,** V. A. 232.
30. „ Berl. kl. Wo. 1923. 15/16.
31. **Heß,** Dt. Arch. f. kl. Med. 237.

32. **Heuck,** V. A. 78.
33. **Hinterberger,** Dt. Arch. f. kl. Med. 48. 1891.
34. **Hinze,** Dt. Arch. f. kl. Med. 53.
35. **Hindenburg,** Inaug. Diss. Jena 1904. Zur Kenntn. d. Organveränderung bei Leukämie.
36. **Hirschfeld,** Berl. kl. Wo. 1906. 32.
37. „ Berl. kl. Wo. 1907. 25.
38. **Hoffmann,** Inaug. Diss. Berlin 1903. Über Veränder. d. Magendarmkanals b. Leuk. u. Pseudoleukäm.
39. **Huber,** Dt. Arch. f. kl. Med. 12.
40. **Januskiewicz,** V. A. 173
41. **Kelsch,** Arch. f. physiol. norm. et pathol. Paris 1875. VII.
42. **Klebs,** Eulenb. Realencykl. d. ges. Heilkd. 1880. Bd. I. 357.
43. **Köttnitz,** Berl. kl. Wo. 1890. 35.
44. **Lauenstein,** Dt. Arch. f. kl. Md. 18. 1876.
45. **Leyden,** Inaug. Diss. Berlin 1890. Beitr. z. Lehre von der acuten Leukaemie.
46. **Leube-Fleischer,** V. A. 83.
47. **Litten,** Kongr. f. inn. Med. II. 1892.
48. „ Berl. kl. Wo. 1877. 19/20.
49. **Loewitt,** Zentralbl. f. path. Anat. u. allg. Path. 1. 1894.
50. **Minkowski,** Mediz. Kinik 1919.
51. **Mosler,** V. A. 56 u. 57.
52. **Müller,** Dt. Arch. f. kl. Med. 48.
53. „ Zentralbl. f. path. Anat. u. allg. Path. 1894.
54. **Naegeli,** Dt. med. Wo. 1900.
55. „ Lehrb. d. Blutkrankh.
56. **Neumann,** Berl. kl. Wo. 1878. 6/10.
57. „ V. A. 116.
58. „ Arch. f. Heilkd. 11.
59. **Obrastzow,** Dt. med. Wo. 1890.
60. **Pappenheim,** V. A. 166.
61. **Pappenheim,** Zeitschr. f. kl. Med. 1900.
62. **Pawlowski,** Dt. med. Wo. 1892. 28.
63. **Pollag,** Dt. med. Wo. 1918. 44.
64. **Ponfick,** V. A. 67.
65. **Recklinghausen,** V. A. 30.
66. **Ribbert,** Zieglers Beitr. 6.
67. **Rindfleisch,** Lehrb. d. path. Histologie.
68. **Rösner,** Berl. kl. Wo. 1924. 21.

69. **Rothe,** Inaug. Diss. Berl. 1880. Über einen Fall von malignem Lymphom.
70. **Schultze,** Fortschr. d. inn. Med. u. Kinderheilkd. 16.
71. **Senator,** Berl. kl. Wo. 1894. 9.
72. **Salkowski,** V. A. 81.
73. **Schepelern,** Virchow Hirsch Jahrb. 6. 1875.
74. **Schilling,** Das Blutbild u. seine kl Verwertung.
75. **Sternberg,** Wien. kl. Wo. 1911.
76. **Sternberg,** Lubarsch Ostertag 1903.
77. **Tarchanoff,** Pflüg. Arch. 8.
78. **Troje,** Berl. kl. Wo. 1892. 12.
79. **Türk,** Wien. kl. Wo. 1903
80. **Vehsemeyer,** M. m. W. 1893. 30.
81. **Veszpremy,** V A. 184.
82. **Virchow,** Die krankhaften Geschwülste.
83. „ Gesammelte Abhandl. 1856.
84. **Weber,** V. A. 174.
85. **Westphal,** M. m. W. 1890 1.
86. **Zypkin,** V. A. 239.

Lebenslauf.

Ich, Martha Perl wurde als Tochter des Kaufmanns Isak Perl und seiner Ehefrau Ernestine, geb. Beuthner zu Antonienhütte O.-S. am 30. April 1900 geboren und bin preuß. Staatsangehörige. Von 1906 bis 1912 besuchte ich die Höhere Mädchenschule meines Heimatortes, von 1912 bis 1916 das Privatlyzeum Schwarzenberg zu Beuthen O.-S. Oktober 1917 begann ich, mich privat für das Abiturienten-Examen vorzubereiten und bestand es Ostern 1920 von der vormals Hönigerschen Unterrichtsanstalt Breslau aus an der Städt. Viktoriaschule zu Breslau.

Die ersten beiden Semester meines Medizinstudiums verbrachte ich in Breslau, dann folgten drei Semester in Heidelberg, wo ich Juli 1922 das Physikum bestand. Es folgten drei klinische Semester in Breslau, das S. S. 1924 in Zürich, das W. S. 1924/25 in Breslau, nach dessen Abschluß ich mein Staatsexamen ablegte; am 23. Mai bestand ich das mündliche Doktorexamen.